

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D487/04

C07D231/40

// C07D231:00,239:00



[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97113261.5

[43]公开日 1997年12月24日

[11]公开号 CN 1168376A

[22]申请日 97.6.13

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标

[30]优先权

事务所

[32]96.6.14 [33]GB[31]9612514.1

代理人 张元忠

[71]申请人 辉瑞研究开发公司

地址 爱尔兰共和国都柏林

[72]发明人 P·J·杜恩 A·S·沃德

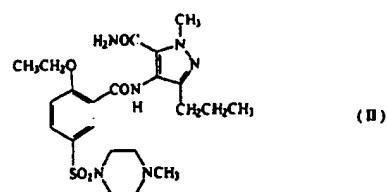
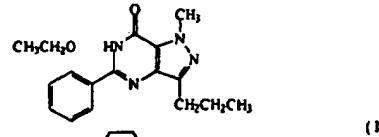
权利要求书 5 页 说明书 20 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备喜勃酮的方法

[57]摘要

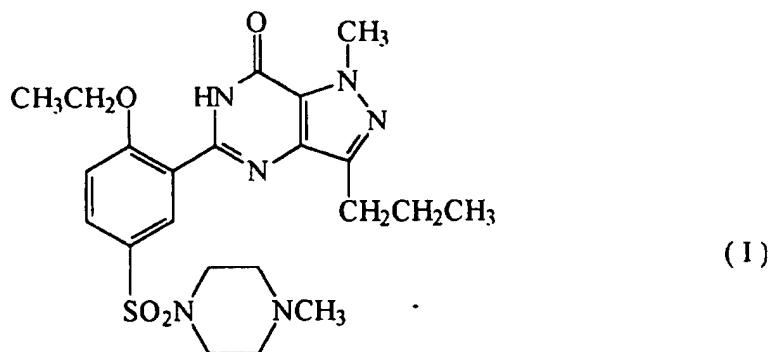
制备结构式(I)化合物的方法，

所述方法包括结构式(II)化合物的环化反应。

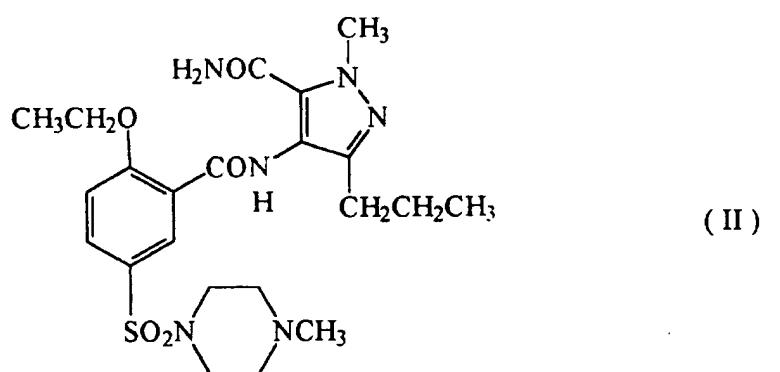


权利要求书

1. 制备结构式(I)化合物的方法:



所述方法包括结构式(II)化合物的环化反应:



其中，环化反应在碱性、中性或酸性条件下进行。

2. 根据权利要求1的方法，其中的环化反应在碱的存在下，优选在溶剂中、在选择性地存在过氧化氢或过氧化盐的条件下进行，然后随需要中和反应混合物。

3. 根据权利要求2的方法，其中的碱选自 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 醇、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷醇、($\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 醇、氨、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷胺、二($\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基)胺、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基胺、 $\text{N-}(\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基)- $\text{N-}(\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基)胺、二($\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基)胺、($\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基) $\text{C}_1\text{-C}_6$

烷基胺、 $N-(C_3-C_8\text{环烷基})C_1-C_6\text{烷基}-N-(C_1-C_{12}\text{烷基})\text{胺}$ 、 $N-(C_3-C_8\text{环烷基})C_1-C_6\text{烷基}-N-(C_3-C_8\text{环烷基})\text{胺}$ 、二[($C_3-C_8\text{环烷基})C_1-C_6\text{烷基}]胺以及选自如下组成的杂环胺的金属盐：咪唑、三唑、吡咯烷、哌啶、环庚胺、吗啉、硫代吗啉和 $1-(C_1-C_4\text{烷基})\text{哌嗪}$ ；金属氢化物、氟化物、氢氧化物、氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐；其中的金属选自锂、钠、钾、铷、铯、铍、镁、钙、锶、钡、铝、铟、铊、锆、钴、铜、银、锌、镉、汞和铈；和 $C_7-C_{12}\text{二环胺}$ ；$

溶剂选自 $C_1-C_{12}\text{醇}$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷醇}$ 、 $(C_3-C_8\text{环烷基})C_1-C_6\text{醇}$ 、 $C_3-C_9\text{烷酮}$ 、 $C_4-C_{10}\text{环烷酮}$ 、 $C_5-C_{12}\text{烷基醚}$ 、 $1,2-\text{二甲氧基乙烷}$ 、 $1,2-\text{二乙氧基乙烷}$ 、 二甘醇二甲醚 、 四氢呋喃 、 $1,4-\text{二氧六环}$ 、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙腈、二甲基亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、 $N-\text{甲基吡咯烷}-2-\text{酮}$ 、 $\text{吡咯烷}-2-\text{酮}$ 、 哌啶 和水，以及它们的混合物。

4. 根据权利要求3的方法，其中的碱选自 $C_1-C_{12}\text{醇}$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷醇}$ 和 $(C_3-C_8\text{环烷基})C_1-C_6\text{醇}$ 的碱金属或碱土金属盐；氨、 $N-(\text{仲或叔 } C_3-C_6\text{烷基})-N-(\text{伯、仲或叔 } C_3-C_6\text{烷基})\text{胺}$ 、 $C_3-C_8\text{环烷基胺}$ 、 $N-(C_3-C_8\text{环烷基})-N-(\text{伯、仲或叔 } C_3-C_6\text{烷基})\text{胺}$ 、二($C_3-C_8\text{环烷基})\text{胺}$ 和 $1-\text{甲基哌嗪}$ 的碱金属盐；碱金属或碱土金属的氢化物、氢氧化物、氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐； $1,5-\text{二氮杂二环}[4.3.0]\text{壬}-5-\text{烯}$ 和 $1,8-\text{二氮杂二环}[5.4.0]\text{十一碳}-7-\text{烯}$ ；

溶剂选自己乙醇、2-丙醇、仲或叔 $C_4-C_{12}\text{醇}$ 、 $C_3-C_{12}\text{环烷醇}$ 、叔 $C_4-C_{12}\text{环烷醇}$ 、仲或叔($C_3-C_7\text{环烷基})C_2-C_6\text{醇}$ 、 $C_3-C_9\text{烷酮}$ 、 $1,2-\text{二甲氧基乙烷}$ 、 $1,2-\text{二乙氧基乙烷}$ 、 二甘醇二甲醚 、 四氢呋喃 、 $1,4-\text{二氧六环}$ 、甲苯、二甲苯、氯苯、 $1,2-\text{二氯苯}$ 、乙腈、二甲基亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺、 $N-\text{甲基吡咯烷}-2-\text{酮}$ 、 哌啶 和水，以及它们的混合物。

5. 根据权利要求2至4中任意一个的方法，其中的反应在50至170℃下进行3至170小时。

6. 根据权利要求5的方法，其中碱的用量为1.0至5.0摩尔当量。

7. 根据权利要求 6 的方法，其中的碱选自 C₁-C₁₂ 醇、C₁-C₁₂ 环烷醇、氨、环己基胺和 1-甲基哌嗪的锂、钠和钾盐；锂、钠和钾的氢化物；碳酸铯和氧化钡；溶剂选自己醇、叔 C₄-C₁₀ 醇、叔 C₅-C₈ 环烷醇、四氢呋喃、1,4-二氧六环和乙腈，反应在 60 至 105 °C 下进行并且碱的用量为 1.1 至 2.0 摩尔当量。
8. 根据权利要求 7 的方法，其中的碱选自锂、钠和钾的 C₁-C₁₂ 醇盐和氢化物盐、氨基钠、环己基氨基钠和碳酸铯；溶剂选自己醇、叔丁醇、叔戊醇、1-甲基环己醇、四氢呋喃和 1,4-二氧六环；反应进行 3 至 60 小时。
9. 根据权利要求 8 的方法，其中的碱选自己醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾和氢化钠；溶剂选自己醇、叔丁醇、叔戊醇和四氢呋喃。
10. 根据权利要求 1 的方法，其中的环化反应通过将结构式 (II) 的化合物在选择性地存在溶剂和/或选择性地存在脱水剂和/或机械脱水系统的条件下加热来进行。
11. 根据权利要求 10 的方法，其中的溶剂选自 1,2-二氯苯、二甲基亚砜、环丁砜、N-甲基吡咯烷-2-酮和吡咯烷-2-酮，以及它们的混合物；脱水剂选自无水碳酸钾、无水碳酸钠、无水硫酸镁、无水硫酸钠、五氧化二磷以及分子筛。
12. 根据权利要求 11 的方法，其中的溶剂是 1,2-二氯苯、环丁砜或 N-甲基吡咯烷-2-酮；脱水剂是分子筛；并且反应在 180 至 220 °C 下进行 0.5 至 72 小时。
13. 根据权利要求 1 的方法，其中的环化反应在质子酸或 Lewis 酸的存在下、选择性存在溶剂的条件下进行。
14. 根据权利要求 13 的方法，其中的质子酸选自无机酸、有机磷酸、有

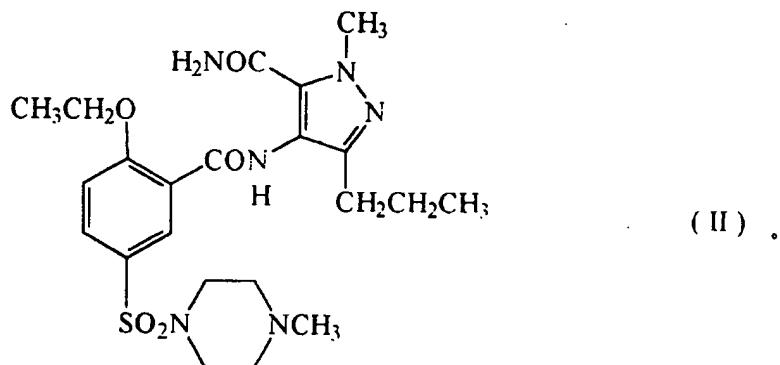
机膦酸和有机羧酸;

Lewis 酸选自三氟化硼、三氯化硼、三溴化硼、三氯化铝、溴化铝、四氯化硅、四溴化硅、氯化锡、溴化锡、五氯化磷、五溴化磷、四氯化钛、四氯化钛、四溴化钛、氯化铁、氯化锌、溴化锌、碘化锌、氯化汞、溴化汞和碘化汞;

并且溶剂选自 C₅-C₁₂ 烷烃、C₅-C₈ 环烷烃、C₁-C₁₂ 链烷酸、C₁-C₄ 烷醇、C₃-C₉ 醇、C₅-C₁₂ 烷基醚、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、二甘醇二甲醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、硝基苯、二氯甲烷、二溴甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、二甲基亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、吡咯烷-2-酮，以及它们的混合物。

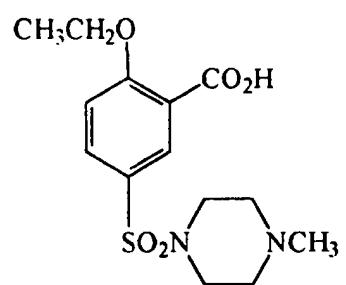
15. 根据权利要求 14 的方法，其中的质子酸是浓硫酸、磷酸或对甲苯磺酸；Lewis 酸是三氟化硼、三氯化铝、四氯化硅、氯化锡、四氯化钛、氯化铁或氯化锌；溶剂是冰醋酸、四氢呋喃、1,4-二氧六环或氯苯；反应在 65 至 210 °C 下进行 6 至 300 小时。

16. 结构式(II)的化合物：



17. 结构式(V)的化合物：

(V)

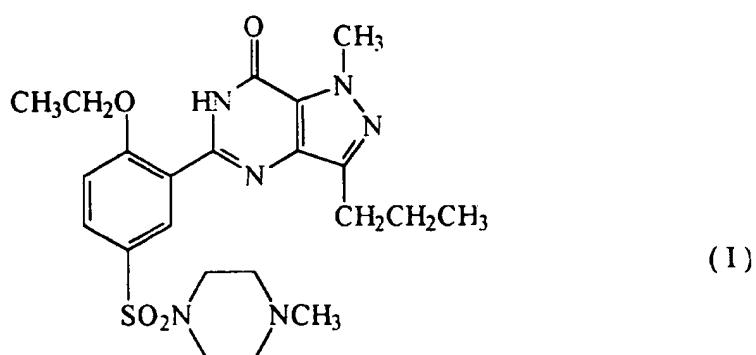


或其盐酸-三乙胺复盐，或其 C1-C4 烷基酯。

说 明 书

制备喜勃酮的方法

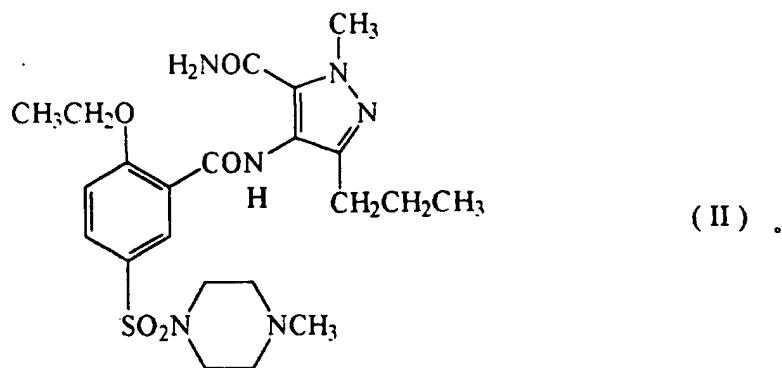
本发明涉及结构式(I)化合物的制备方法：



该化合物的名称为 5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮或喜勃酮(sildenafil)；本发明还涉及制备所用的中间体。喜勃酮最初在 EP-A-0463756 中公开，现在发现它特别适用于男性勃起功能障碍的治疗：参见 WO-A-94/28902。

更具体地讲，本发明涉及制备喜勃酮的方法，该方法比 EP-A-0463756 中公开方法更有效，并且通过该方法可以意外地直接得到符合临床质量标准的喜勃酮，从而无需随后的纯化步骤。本文中，临床质量标准的 sildenafil 指适于对人类给药的有足够纯度的物质。

在整个方法中，关键的步骤涉及由中间体前体，即结构式(II)的二酰胺生成喜勃酮的关环反应。



因此，本发明提供制备结构式(I)化合物的方法，所述方法包括结构式(II)化合物的环化反应。

在优选实施方案中，环化反应在碱的存在下，优选在溶剂中、在选择性地存在过氧化氢或过氧化盐的条件下进行，然后随需要中和反应混合物。

合适的碱可以选自C₁-C₁₂醇、C₃-C₁₂环烷醇、(C₃-C₈环烷基)C₁-C₆醇、氨、C₁-C₁₂烷胺、二(C₁-C₁₂烷基)胺、C₃-C₈环烷基胺、N-(C₃-C₈环烷基)-N-(C₁-C₁₂烷基)胺、二(C₃-C₈环烷基)胺、(C₃-C₈环烷基)C₁-C₆烷基胺、N-(C₃-C₈环烷基)C₁-C₆烷基-N-(C₁-C₁₂烷基)胺、N-(C₃-C₈环烷基)C₁-C₆烷基-N-(C₃-C₈环烷基)胺、二[(C₃-C₈环烷基)C₁-C₆烷基]胺以及选自如下组成的杂环胺的金属盐：咪唑、三唑、吡咯烷、哌啶、环庚胺、吗啉、硫代吗啉和1-(C₁-C₄烷基)哌嗪；金属氢化物、氟化物、氢氧化物、氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐；其中的金属选自锂、钠、钾、铷、铯、镁、钙、锶、钡、铝、铟、铊、钛、锆、钴、铜、银、锌、镉、汞和铈；和C₇-C₁₂二环脒。

优选的碱选自C₁-C₁₂醇、C₃-C₁₂环烷醇和(C₃-C₈环烷基)C₁-C₆醇的碱金属或碱土金属盐；氨、N-(仲或叔C₃-C₆烷基)-N-(伯、仲或叔C₃-C₆烷基)胺、C₃-C₈环烷基胺、N-(C₃-C₈环烷基)-N-(伯、仲或叔C₃-C₆烷基)胺、二(C₃-C₈环烷基)胺和1-甲基哌嗪的碱金属盐；以及碱金属或碱土金属氢化物、氢氧化物、氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐；1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯和1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯。

合适的溶剂可以选自C₁-C₁₂醇、C₃-C₁₂环烷醇、(C₃-C₈环烷基)C₁-C₆醇、C₃-C₉烷酮、C₄-C₁₀环烷酮、C₅-C₁₂烷基醚、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧

基乙烷、二甘醇二甲醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙腈、二甲基亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、吡咯烷-2-酮、吡啶和水，以及它们的混合物。

优选的溶剂选自乙醇、2-丙醇、仲或叔C₁-C₁₂醇、C₃-C₁₂环烷醇、叔C₄-C₁₂环烷醇、仲或叔(C₁-C₇环烷基)C₂-C₆醇、C₃-C₉烷酮、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、二甘醇二甲醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲苯、二甲苯、氯苯、1,2-二氯苯、乙腈、二甲基亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、吡啶和水、以及它们的混合物。

进一步优选的特征是碱的用量为1.0至5.0摩尔当量，并且反应在50至170℃下进行3至170小时。

在更优选的方法中，碱选自C₁-C₁₂醇、C₄-C₁₂环烷醇、氨、环己基胺和1-甲基哌嗪的锂、钠和钾盐；锂、钠和钾的氢化物；碳酸铯和氧化钡；溶剂选自乙醇、叔C₄-C₁₀醇、叔C₅-C₈环烷醇、四氢呋喃、1,4-二氧六环和乙腈，反应在60至105℃下进行并且碱的用量为1.1至2.0摩尔当量。

更优选的方法是，其中的碱选自锂、钠和钾的C₁-C₁₂醇盐和氢化物盐、氨基钠、环己基氨基钠和碳酸铯；溶剂选自乙醇、叔丁醇、叔戊醇、1-甲基环己醇、四氢呋喃和1,4-二氧六环；反应进行3至60小时。

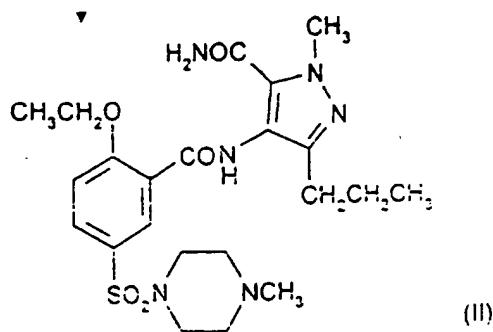
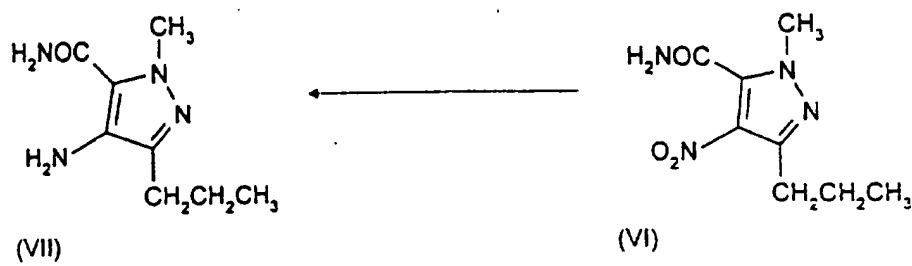
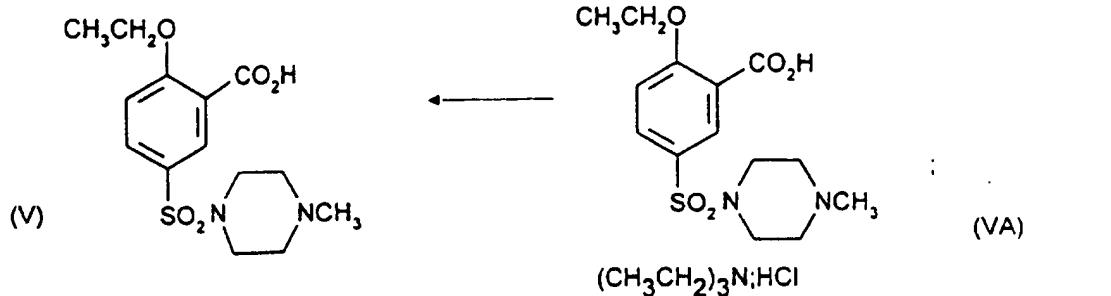
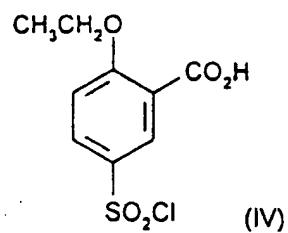
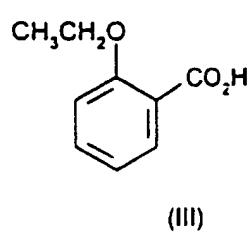
一个特别优选的方法是，其中的碱选自乙醇钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾和氢化钠；溶剂选自乙醇、叔丁醇、叔戊醇和四氢呋喃。

在上述定义中，除非另有声明，烷基或环烷基链可以是支链或直链的。

结构式(I)的化合物可以通过常规的技术分离和纯化。例如，当(I)以盐的形式生成时，通过中和选择性预稀释的反应混合物，随后过滤/提取以及选择性地结晶来收集产物。

或者，结构式(I)的化合物可以通过常规的色谱方法方便地进行分离和/或纯化。

制备结构式(I)化合物所需的结构式(II)的化合物可以通过如下反应方案中所述的路线用常规方法制得。

方案

因此，结构式(IV)的化合物可以通过2-乙氧基苯甲酸[即结构式(III)的化合物]的氯碘化反应制备。一般地，将(III)加入到冰浴冷却的由大约1摩尔当量亚硫酸酰氯和大约4摩尔当量氯碘酸组成的混合物中，同时保持反应温度低于25℃；然后继续在室温下反应直至反应结束。

将(IV)转变成结构式(V)的化合物通过1-甲基哌嗪的N-碘化反应来完成，并可以通过一步或两步法来进行。在一步法中，将大约2.3摩尔当量的1-甲基哌嗪在大约10℃下加入到(IV)的水悬浮液中，同时保持反应温度低于20℃；然后将得到的反应混合物的温度维持在大约10℃。或者，通过使用大约1摩尔当量的氢氧化钠作为辅助碱，1-甲基哌嗪的用量可以减至大约1.1摩尔当量。在两步法中，将(IV)在适当溶剂（例如丙酮）中的溶液加入到由大约10%过量的1-甲基哌嗪和大约10%过量的适当的酸接受体（例如叔碱，如三乙胺）组成的混合物中，同时保持反应温度低于20℃。当使用三乙胺作为辅助碱时，分离出(V)的盐酸-三乙胺复盐中间体，经鉴定为结构式(VA)的化合物。该盐可以通过用水处理而转变成结构式(V)的化合物。

一个方便的生成(V)的替代路线是使用2-乙氧基苯甲酸C₁-C₄烷基酯（通过(III)的常规酯化反应得到）作为氯碘化反应的底物，随后将得到的碘酰氯按上述方法用1-甲基哌嗪处理，然后将酯基进行常规的水解。从水杨酸及其衍生物制备(V)的其它合成路线对于本领域技术人员是显而易见的。

(V)与结构式(VII)化合物的偶联反应可以通过本领域技术人员公知的众多形成酰胺键反应中的任意一种来完成。例如，首先用大约5%过量的试剂（例如N,N'-二甲酰二咪唑）在适当的溶剂（例如乙酸乙酯）中、在室温至大约80℃的条件下将(V)的羧酸功能基活化，随后将咪唑中间体与(VII)在大约20至大约60℃的温度下反应。

通过硝基吡唑(VI)的常规还原反应，例如，在适当溶剂（例如乙酸乙酯）中的钯催化氢化反应制得相应的氨基吡唑(VII)。得到的(VII)的溶液可以在过滤后直接用于与(V)的偶联反应。

(II)生成结构式(I)化合物的环化反应可以以高达95%的收率完成。因此，以苯甲酸衍生物作为起始原料来计算，并依据所用的是一步或两步碘化法，总收率可以分别高达51.7%或47.8%。该方法比EP-A-0463756

中公开的方法效果更好，后者从 2-乙氧基苯甲酰氯〔亦即从(III)，假设其可以以定量的收率生成酰氯衍生物〕生成(I)的总收率为 27.6 %。在其它比较中，本发明公开的方法以硝基吡唑(VI)计算得到的总收率可以高达 85.2 %，而 EP-A-0463756 公开的方法中，从(VI)生成(I)的总收率为 23.1 %。

很明显，以上公开的制备(I)的替代方法比以前公开的方法更有效且更有利，同时结构式(II)、(V)和(VA)的中间体也构成了本发明的一部分。

另外，结构式(II)的化合物环化生成结构式(I)化合物的反应还可以在中性或酸性条件下进行。

在中性条件下，将结构式(II)的化合物在选择性地存在溶剂和/或选择性地存在脱水剂和/或机械脱水系统（例如 Dean-Stark 分水器）的条件下加热。

适当的溶剂可以选自 1, 2-二氯苯、二甲基亚砜、环丁砜、N-甲基吡咯烷-2-酮和吡咯烷-2-酮，以及它们的混合物。

优选的溶剂是 1, 2-二氯苯、环丁砜或 N-甲基吡咯烷-2-酮。

适当的脱水剂可以选自碳酸钾、无水碳酸钠、无水硫酸镁、无水硫酸钠、五氧化二磷以及分子筛。

优选的脱水剂是分子筛。

反应优选在 180 至 220 °C 下进行 0.5 至 72 小时。

在酸性条件下，环化反应通过将结构式(II)的化合物与质子酸或 Lewis 酸在选择性存在溶剂的条件下反应来进行。

适当的质子酸可以选自无机酸、有机磷酸、有机膦酸和有机羧酸。

优选的质子酸是浓硫酸、磷酸或对甲苯磺酸。

适当的 Lewis 酸可以选自三氟化硼、三氯化硼、三溴化硼、三氯化铝、溴化铝、四氯化硅、四溴化硅、氯化锡、溴化锡、五氯化磷、五溴化磷、四氯化钛、四溴化钛、氯化铁、氯化锌、氯化锌、溴化锌、碘化锌、氯化汞、溴化汞和碘化汞。

优选的 Lewis 酸是三氟化硼、三氯化铝、四氯化硅、氯化锡、四氯化钛、四溴化钛、氯化铁或氯化锌。

合适的溶剂可以选自 C₅-C₁₂ 烷烃、C₅-C₈ 环烷烃、C₁-C₁₂ 链烷酸、C₁-C₄

烷醇、C₃-C₉酮、C₅-C₁₂烷基醚、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、二甘醇二甲醚、四氢呋喃、1,4-二氧六环、苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、硝基苯、二氯甲烷、二溴甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、二甲基亚砜、环丁砜、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、吡咯烷-2-酮，以及它们的混合物。

优选的溶剂是冰醋酸、四氢呋喃、1,4-二氧六环或氯苯。

反应还优选在65至210℃下进行6至300小时。

在以下实施例和制备中描述了结构式(I)化合物及其中间体的制备。如果未对结构式(I)的化合物进行分离和纯化(如需要)，其产率的测定以及反应混合物的分析通过定量薄层色谱(TLC)(使用Merck硅胶60板并使用甲苯：甲基化酒精：0.880氨水的混合物作为溶剂系统)和/或高效液相色谱(HPLC)(使用装有15cm反相C18柱的Gilson仪器并使用三乙胺：磷酸缓冲液的乙腈水溶液：甲醇的混合物作为流动相)进行。

¹H核磁共振(NMR)波谱用Varian Unity 300波谱仪记录，并且所有的波谱均与推测的结构相一致。特征化学位移(δ)为从三甲基硅烷向低场移动的百万分之一，并用常规缩写表示特征峰：例如，s，单峰；d，双重峰；t，三重峰；q，四重峰；h，六重峰；m，多重峰；br，宽峰。

室温指20-25℃。

标题化合物

5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

实施例1

搅拌下，将叔丁醇钾(3.37g, 0.030mol)加入到制备4的标题化合物(12.32g, 0.025mol)的叔丁醇(61ml)悬浮液中，将得到的混合物加热回流8小时后冷却至室温。加水(62.5ml)，然后将得到的溶液滤入无微尘(speck-free)的烧瓶中并以滴加的方式用无微尘浓盐酸(2.3ml)的水(62.5ml)溶液处理。将沉淀出的产物在pH=7及10℃下粒化1小时，过滤收集产物，水洗并真空干燥得标题化合物(10.70g, 90.2%)，m.p. 189-190

C. 实测值: C, 55.55; H, 6.34; N, 17.69. $C_{22}H_{30}N_6O_4S$ 需要C, 55.68; H, 6.37; N, 17.71%. δ (CD_3SOCD_3): 0.94 (3H, t), 1.32 (3H, t), 1.73 (2H, h), 2.15 (3H, s), 2.35 (4H, br s), 2.76 (2H, t), 2.88 (4H, br s), 4.14 (3H, s), 4.18 (2H, q), 7.36 (1H, d), 7.80 (2H, m), 12.16 (1H, br s).

通过 HPLC 及定量 TLC 对产物的分析表明, 从该反应中直接得到了临床质量标准的物质。

通过在浓度更大的条件下进行环化反应, 可以使临床质量标准的物质产率增加至 95%。

实施例 2 - 5

使用与实施例 1 所述相似的方法, 通过改变溶剂制备临床质量标准的物质, 如表 1 所示。同实施例 1 一样, 反应在回流温度下进行, 除实施例 2 和 5 使用 100 ℃ 的温度外。

表 1

实施例	溶剂	反应时间 (小时)	% 收率
2	叔戊醇	5	78
3	乙醇	9.5	83
4	四氢呋喃	32	81
5	1-甲基环己醇	4	65

实施例 6 - 9

使用与实施例 1 所述相似的方法, 通过改变溶剂和碱制备临床质量标准的物质, 如表 2 所示。反应在回流温度下进行, 除实施例 9 使用的温度为 100 ℃ 外。

表 2

实施例	碱	溶剂	反应时间	% 收率
-----	---	----	------	------

			(小时)	
6	乙醇钠	叔丁醇	10	86
7	乙醇钠	乙醇	7	82.5
8	氯化钠	四氢呋喃	48	84
9	碳酸铯	叔戊醇	17	71

实施例 10

使用与实施例 1 所述相似的方法并改变阳离子，用叔丁醇钠作为碱并且反应进行 24 小时，制得临床质量标准的物质(88%)。

实施例 11

使用与实施例 1 所述相似的方法并改变碱的摩尔比，用叔丁醇钾(5.0 摩尔当量)作为碱并且反应在回流温度下进行 18 小时，制得临床质量标准的物质(71%)。

实施例 12

进一步改变实施例 1 的反应条件，用 1.6 摩尔当量的叔丁醇钾(4.49g, 0.040mol)在 60 ℃下反应 55 小时，制得纯度>99 % 的标题化合物(87%) (HPLC 和 TLC 分析)。

实施例 13

使用与实施例 1 所述相似的方法，用 1,4-二氧六环作为溶剂并将反应在 100 ℃下进行 4 小时，制得纯度>99 % 的标题化合物(87%) (HPLC 和 TLC 分析)。

实施例 14

使用与实施例 1 所述相似的方法，用 1,2-二甲氧基乙烷作为溶剂并且反应进行 30 小时，制得纯度>99 % 的标题化合物(85%) (HPLC 和 TLC 分析)。

实施例 15

使用与实施例 1 所述相似的方法，用 3,7-二甲基辛-3-醇作为溶剂并将反应在 100 ℃下进行 16 小时，制得纯度>99 % 的标题化合物(83%) (HPLC 和 TLC 分析)。

实施例 16

使用与实施例 1 所述相似的方法，用正癸醇钠作为碱。1,4-二氧六环作为溶剂并将反应在 100 ℃下进行 20 小时，制得纯度>99 % 的标题化合物(74%) (HPLC 和 TLC 分析)。

实施例 17

使用与实施例 1 所述相似的方法，用氨基钠作为碱。1,4-二氧六环作为溶剂并将反应在 100 ℃下进行 18 小时，制得纯度>99 % 的标题化合物(85%) (HPLC 和 TLC 分析)。

实施例 18

使用与实施例 1 所述相似的方法，用环己基氨基钠作为碱。1,4-二氧六环作为溶剂并将反应在 100 ℃下进行 6.5 小时，制得纯度>99 % 的标题化合物(91%) (HPLC 和 TLC 分析)。

实施例 19

使用与实施例 1 所述相似的方法，用 4-甲基哌嗪钠作为碱。1,4-二氧六环作为溶剂并将反应在 100 ℃下进行 8 小时，制得纯度>99 % 的标题化合物(84%) (HPLC 和 TLC 分析)。

实施例 20 - 21

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用甲醇钠在甲醇中反应 32 小时后得到一个四组分的混合物，以 34.5 % 的色谱分离得率从中分离出标题化合物；同时，使用叔丁醇钾在甲醇中反应 40 小时后得到产物的混合物，

经 TLC 和 NMR 波谱分析，该混合物含有 69 % 估算产率的标题化合物。

实施例 22

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用叔丁醇钾在无水二甲基亚砜中于 100 ℃下反应 50 小时后得到产物粗品（88 % 重量产率），经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 24 % 估算产率的标题化合物。

实施例 23

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用乙醇镁在吡啶中于回流温度下反应 96 小时后得到产物粗品（79 % 重量产率），经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 16 % 估算产率的标题化合物。

实施例 24

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用乙氧基钡（10% w/v 的乙醇溶液）在叔戊醇中于 100 ℃下反应 20 小时后得到产物粗品（76.5 % 重量产率），经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 75.5 % 估算产率的标题化合物。

实施例 25

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用乙氧基钛在吡啶中于 100 ℃下反应 90 小时后得到产物粗品（82 % 重量产率），经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 32 % 估算产率的标题化合物。

实施例 26

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用乙氧基铜在吡啶中于 100 ℃下反应 98 小时后得到产物粗品（89.5 % 重量产率），经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 18.5 % 估算产率的标题化合物。

实施例 27

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用三叔丁氧基铝在吡啶中于 100 ℃下反应 72 小时后得到产物粗品，经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有最大（由于铝盐的污染所引起）估算产率为 66 % 的标题化合物。

实施例 28

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用总量为 3.6 摩尔当量（分三阶段加入，每次 1.2 摩尔当量）的二异丙氨基锂 [1.5M 单(四氢呋喃)配合物的环己烷溶液] 的无水 1,4-二氧六环溶液，首先在 0 °C 下反应 15 分钟，然后在室温下反应 1 小时并随后在 100 °C 下反应 140 小时，得到产物粗品 (60.5 % 重量产率)，经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 55.5 % 估算产率的标题化合物。

实施例 29

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用 2.0 摩尔当量的 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯在吡啶中于 100 °C 下反应 44 小时后得到产物粗品 (6.5 % 重量产率)，经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 3.3 % 估算产率的标题化合物。

实施例 30

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用氯化钾在叔戊醇中于 100 °C 下反应 44 小时后得到产物粗品 (85 % 重量产率)，经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 3.5 % 估算产率的标题化合物。

实施例 31

搅拌下，将 85 % 的氢氧化钾片 (3.96g, 0.06mol) 加入到制备 4 标题化合物 (9.85g, 0.02mol) 的乙醇 (30ml) 悬浮液中，随后加水 (30ml) 形成澄清溶液。将反应混合物加热回流 5 小时，然后减压蒸除大部分乙醇。将得到的混合物用水 (60ml) 稀释，用稀硫酸将其 pH 调至 7 并将沉淀出的产物粒化 30 分钟。过滤收集固体，水洗并真空干燥后得到产物 (7.96g)，经 HPLC 分析显示，其中的 96.4 % 为标题化合物。

实施例 32 - 34

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用氧化钡在乙腈中于回流温

度下反应 52 小时后得到标题化合物 (89%)，经 HPLC 和 TLC 分析，其纯度 >99%。

用二甲基甲酰胺作为溶剂重复上述试验，于 100 °C 下反应 31 小时后得到产物粗品 (75.5 % 重量产率)，经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 54 % 估算产率的标题化合物。

用吡啶作为溶剂再次重复上述试验，于 100 °C 下反应 16 小时后得到产物粗品，经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有最大 (由于钡盐的污染所引起) 估算产率为 90 % 的标题化合物。

实施例 35

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用碳酸铯在 4-甲基戊-2-酮 (甲基异丁基酮) 中于 100 °C 下反应 96 小时后得到产物粗品 (18.5 % 重量产率)，经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 13 % 估算产率的标题化合物。

实施例 36

在与实施例 1 所述相似的反应条件下，使用碳酸氢钾在叔戊醇中于 100 °C 下反应 115 小时后得到产物粗品 (82.5 % 重量产率)，经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 20 % 估算产率的标题化合物。

实施例 37

将制备 4 的标题化合物 (12.32g, 0.025mol) 在 215 – 220 °C 加热 40 分钟，然后将形成的熔融物冷却至室温。将焦油状的产物粗品溶于二氯甲烷 (25ml)，然后通过硅胶色谱进行纯化，用极性逐渐增加的甲醇/二氯甲烷混合物作为洗脱剂。将适当的单组分馏分真空蒸发得到纯净 (经 ¹H NMR 分析) 的标题化合物 (1.76g, 14.8%)，同时还从其它馏分中得到了一批纯度较低的标题化合物 (0.87g, 7.3%)。将后者进一步进行色谱分离后得到另一批 (0.48g) 纯净的标题化合物，总产率为 2.24g, 18.8%。

实施例 38 – 40

搅拌下，将制备 4 的标题化合物 (12.32g, 0.025mol) 和 1,2-二氯苯 (61ml) 的混合物加热回流 72 小时。将得到的黑棕色反应混合物冷却，用二

氯甲烷(60ml)稀释并过滤。减压蒸发滤液得到含溶剂的黑棕色油(17.51g)，经 TLC 和 HPLC 分析，除溶剂外的物质中 28.2 % 为标题化合物。

用环丁砜作为溶剂重复上述试验，于大约 205 °C 下反应 5 小时后得到产物粗品(14 % 重量产率)，经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 12 % 估算产率的标题化合物。

用 N-甲基吡咯烷-2-酮作为溶剂再次重复上述试验，于 205 - 210 °C 下反应 3 小时后得到产物粗品(21.5 % 重量产率)，经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 6.5 % 估算产率的标题化合物。

实施例 41

使用实施例 38 所述相似的反应条件，所不同的是反应在 4A 分子筛的存在下进行 24 小时，得到含溶剂的产物，经 HPLC 分析显示，除溶剂外的物质中 6.0 % 为标题化合物。

实施例 42

搅拌下，将浓硫酸(1.0ml, 1.84g, 18.75mmol)加入到制备 4 标题化合物(12.32g, 0.025mol)的氯苯(61ml)悬浮液中，并将得到的混合物加热至有溶剂开始蒸出。当馏出液不再混浊时(收集大约 20ml 后)，将反应混合物冷却至室温，再次加入氯苯(20ml)后加热回流 20 小时。将冷却的反应混合物用二氯甲烷(100ml)处理以形成溶液，随后用水(100ml)处理。将所得混合物的 pH 用 5M 的氢氧化钠水溶液调至 7，然后分离有机相并将其与水相的二氯甲烷提取液(50ml)合并，减压蒸发得到固体(9.51g)，经 HPLC 分析显示，其中的 5.5 % 为标题化合物。

实施例 43

搅拌下，将浓硫酸(1.0ml, 1.84g, 18.75mmol)加入到制备 4 标题化合物(6.16g, 12.5mmol)的冰醋酸(31ml)溶液中，并将得到的混合物于 100 °C 下加热 115 小时。减压蒸除溶剂，残余物与甲苯(2 × 50ml)一起共沸，得到的油(10.5g)与水(60ml)一起振摇形成结晶状固体，将其过滤、水洗(10ml)并干燥得到第一批产物(2.03g)。将滤液用 20 % 的氢氧化钠水溶液中和，

然后如前所述进行收集、洗涤和干燥后得到第二批产物(3.48g)，将其与第一批产物合并得到产物粗品(5.51g)，经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 38 % 估算产率的标题化合物。

实施例 44

搅拌下，将制备 4 标题化合物(6.16g, 12.5mmol)和冰醋酸(31ml)的混合物于 100 °C 下加热 7 小时，然后将所得溶液冷却。反应混合物的 TLC 分析显示，在此阶段没有标题化合物生成。

加入 85 % 的磷酸水溶液(0.5ml)并将得到的混合物于 100 °C 下加热，间歇加热 300 小时，然后减压蒸发。将残余物与甲苯一起共沸后溶于水(50ml)，然后在搅拌下用 20 °C 的氢氧化钠水溶液将该水溶液的 pH 调至 7。继续搅拌 2 小时后收集沉淀，水洗(20ml)并于 50 °C 下真空干燥，得产物粗品(5.21g)，经 TLC 和 HPLC 分析，其中含有 9.1 % 估算产率的标题化合物。

实施例 45

搅拌下，将对甲苯磺酸一水合物(5.71g, 0.030mol)和氯苯(100ml)的混合物加热回流至所有的水均被除去(用 Dean-Stark 分水器)，然后将其冷却至室温。加入制备 4 的标题化合物(24.64g, 0.050mol)并将反应混合物加热回流 24 小时，冷却。向所得混合物中加入二氯甲烷(200ml)和水(200ml)，用 2M 的氢氧化钠水溶液将其 pH 调至 7，分出有机相并将其与水相的二氯甲烷提取液(100ml)合并。将合并的有机相用水(100ml)洗涤并减压蒸发，得米色固体(24.86g)，TLC 和 HPLC 分析显示，其中的 7.3 % 为标题化合物。

实施例 46

搅拌下，将四氯化钛(3.3ml, 5.69g, 0.030mol)加入到制备 4 标题化合物(12.32g, 0.025mol)的无水 1,4-二氧六环(61ml)悬浮液中，在此期间有大量气体溢出。搅拌下将反应混合物于大约 70 °C 下加热 7.5 小时，冷却至室温后用水(200ml)和浓盐酸(50ml)处理，得澄清溶液。将溶液用二氯甲烷洗涤，然后用 40 % 的氢氧化钠水溶液将其 pH 调至 12；搅拌 10 分钟，

然后用 5M 的盐酸将其 pH 调至 7. 滤出沉淀并用二氯甲烷 ($2 \times 200\text{mL}$) 洗涤，然后用合并的二氯甲烷洗涤液提取水溶液滤液并减压蒸发得到固体 (11.36g)，经 TLC 和 HPLC 分析显示，其中的 33.7 % 为标题化合物。

实施例 47 - 52

使用与实施例 46 所述相似的反应条件，其改变条件列于表 3，由不同的 Lewis 酸制得校正产率的标题化合物。

表 3

实施例	Lewis 酸	溶剂	反应时间 (小时)	% 产率
47	BF_3 *	四氢呋喃	72	7.0
48	AlCl_3	1, 4-二氧六环	30	7.8
49	FeCl_3	四氢呋喃	24	6.3
50	ZnCl_2	四氢呋喃	72	2.8
51	SiCl_4	1, 4-二氧六环	44	20.5
52	SnCl_4	1, 4-二氧六环	48	30.8

* 为二乙醚配合物的形式

制备 1

5-氯磺酰基-2-乙氧基苯甲酸

搅拌下，将熔融的 2-乙氧基苯甲酸(25.0g, 0.150mol)加入到冰浴冷却的亚硫酸氯(11ml, 0.151mol)和氯碳酸(41.3ml, 0.621mol)的混合物中，同时保持反应混合物的温度低于 25 °C。将得到的混合物在室温下搅拌 18 小时，然后将其倒入搅拌下的冰(270g)水(60ml)混合物中，得到米色沉淀。继续搅拌 1 小时后过滤收集产物，水洗并真空干燥得标题化合物(36.08g)。用己烷: 甲苯重结晶得到标准样品，m.p. 115 – 116 °C。实测值：C, 41.02; H, 3.27; C₉H₈C₁₀S 需要 C, 40.84; H, 3.43%。δ(CDCl₃): 1.64(3H, t), 4.45(2H, q), 7.26(1H, d), 8.20(1H, dd), 8.80(1H, d)。

制备 2

2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸

(a): 一步法

搅拌下，将 1-甲基哌嗪(33.6ml, 0.303mol)在大约 10 °C 下加入到制备 1 标题化合物(34.4g, 0.130mol)的水(124ml)悬浮液中，同时保持反应混合物的温度低于 20 °C。将得到溶液冷却至大约 10 °C，5 分钟后开始出现固体结晶。再经过 2 小时后，过滤收集固体，冰水洗涤并真空干燥得产物粗品(36.7g)。将部分样品(15.0g)在回流的丙酮中搅拌 1 小时进行纯化；将形成的悬浮液冷却至室温，过滤收集结晶状固体并真空干燥，得标题化合物(11.7g)，m.p. 198 – 199 °C，其 ¹H NMR 波谱与如下方法(b)所得产物的波谱相同。

(b): 两步法

搅拌下，将制备 1 标题化合物(50.0g, 0.189mol)的丙酮(150ml)溶液滴加到 1-甲基哌嗪(20.81g, 0.208mol)和三乙胺(28.9ml, 0.207mol)的混合物中，同时保持反应混合物的温度低于 20 °C。在加料过程有白色结晶状固体形成，继续搅拌 1.5 小时。过滤，产物用丙酮洗涤并真空干燥，得到标题化合物的盐酸-三乙胺复盐(78.97g)，m.p. 166 – 169 °C。实测值：C, 51.33; H, 8.14; N, 9.06; Cl, 8.02。C₁₄H₂₀N₂O₅S; C₆H₁₅N; HCl 需要 C, 51.55; H, 7.79; N, 9.02; Cl, 7.61%。δ(CD₃SOCD₃): 1.17(9H, t), 1.32(3H, t),

2.15 (3H, s), 2.47 (6H, br s), 2.86 (2H, br s), 3.02 (6H, q), 4.18 (2H, q), 7.32 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.85 (1H, d)。

将复盐(30.0g)在水(120ml)中搅拌形成近澄清的溶液，溶液中迅速产生固体结晶。2小时后，过滤收集固体，水洗并真空干燥得白色固体状标题化合物(14.61g)。用乙醇水重结晶得到标准样品，m.p. 201℃。实测值：C, 51.09; H, 6.16; N, 8.43。 $C_{14}H_{20}N_2O_5S$ 需要 C, 51.21; H, 6.14; N, 8.53%。 $\delta(CD_3SOCD_3)$: 1.31 (3H, t), 2.12 (3H, s), 2.34 (4H, br s), 2.84 (4H, br s), 4.20 (2H, q), 7.32 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.86 (1H, d)。

制备 3

4-氨基-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺

搅拌下，将 1-甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺(EP-A-0463756; 237.7g, 1.12mol)和 5 % 铬炭(47.5g)的乙酸乙酯(2.02 l)悬浮液在 344.7kPa (50 磅/平方英寸)和 50℃ 下氢化 4 小时，此时对氢气的摄取停止。将反应混合物冷却后过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，合并滤液和洗涤液得到标题化合物的乙酸乙酯溶液(EP-A-0463756)，该产物具有足够的纯度可以直接用于下一步的反应(参见制备 4)。

制备 4

4-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰氨基]-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺

搅拌下，将 N,N' -碳酸二咪唑(210.8g, 1.30mol)用乙酸乙酯(1.36 l)冲洗到制备 2 标题化合物(408.6g, 1.24mol)的乙酸乙酯(1.50 l)悬浮液中，将得到的混合物在 55℃ 加热 0.5 小时，然后在回流下继续加热 2 小时后冷却至室温。加入制备 3 标题化合物的乙酸乙酯溶液(2.185Kg 溶液，含 204g 胺，1.12mol)，然后将反应混合物在室温下搅拌 72 小时，将得到的结晶状固体过滤并真空干燥。将由此得到的标题化合物(425g, m.p. 204-206℃)与另一批通过浓缩母液得到的产物(70g)合并。用甲醇水重结晶得到标准样品，m.p. 206 - 208℃。实测值：C, 53.65; H, 6.54; N, 17.07。 $C_{22}H_{32}N_6O_5S$ 需要 C, 53.64; H, 6.55; N, 17.06%。 $\delta(CDCl_3)$: 0.96 (3H, t),

1. 58 (3H, t), 1. 66 (2H, m), 2. 27 (3H, s), 2. 45 (4H, m), 2. 52 (2H, t),
3. 05 (4H, br s), 4. 05 (3H, s), 4. 40 (2H, q), 5. 61 (1H, br s), 7. 61 (1H, d),
7. 65 (1H, br s), 7. 90 (1H, dd), 8. 62 (1H, d) 9. 25 (1H, br s)。

制备 5

2-乙氧基苯甲酸甲酯

将浓硫酸 (0.5ml) 加入到 2-乙氧基苯甲酸 (50g, 0.301mol) 的甲醇 (500ml) 溶液中并将得到的混合物加热回流 70 小时，然后减压蒸发得到油状物并将其溶于二氯甲烷 (300ml)。将该溶液依次用水 (150ml)、碳酸氢钠水溶液 (150ml) 和水 (150ml) 洗涤，然后减压蒸发得到油状标题化合物 (49.7g)。 δ (CDCl₃): 1. 44 (3H, t), 3. 90 (3H, s), 4. 12 (2H, q), 6. 95 (2H, m),
7. 44 (1H, t), 7. 78 (1H, d)。

制备 6

5-氯磷酰基-2-乙氧基苯甲酸甲酯

搅拌下，将制备 5 的标题化合物 (36.04g, 0.20mol) 在 10 分钟内滴加到冰浴冷却的氯磷酸 (59.8ml, 0.90mol) 中，同时保持反应混合物的温度低于 22 °C。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时，然后加入亚硫酰氯 (14.6ml, 0.20mol) 并将得到的溶液在室温下搅拌 6 小时，然后将其倒入搅拌下的冰 (530g) 水 (120ml) 混合物中。将该混合物用二氯甲烷 (2 × 200ml) 提取并将合并的提取液减压蒸发得到白色固体状的标题化合物粗品 (44.87g)。用甲苯结晶得到标准样品，m.p. 99 – 100 °C。 δ (CDCl₃): 1. 52 (3H, t),
3. 93 (3H, s), 4. 25 (2H, q), 7. 12 (1H, d), 8. 12 (1H, dd), 8. 46 (1H, d)。

制备 7

2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磷酰基)苯甲酸甲酯

搅拌下，将制备 6 标题化合物粗品 (27.87g) 的丙酮 (140ml) 溶液在 10 分钟内滴加到冰浴冷却下的 1-甲基哌嗪 (11.02g, 0.11mol) 和三乙胺 (15.3ml, 0.11mol) 的丙酮 (140ml) 溶液中，同时保持反应混合物的温度低于 20 °C。加料过程中有白色沉淀形成，继续搅拌 4 小时。将得到的混合物

过滤，减压蒸发滤液并将残余物与甲苯一起共沸，得浅棕色胶状物(41.9g)。将该产物粗品与水(100ml)一起搅拌2小时进行粒化，得到的物质经过滤进行收集、水洗(2×50ml)并在50℃下真空干燥得标题化合物，m.p. 110-111℃。 δ (CDCl₃): 1.48(3H, t), 2.27(3H, s), 2.47(4H, t), 3.03(4H, t), 3.90(3H, s), 4.18(2H, q), 7.04(1H, d), 7.81(1H, dd), 8.15(1H, d)。

经证实，以上方法得到的化合物与用制备2的标题化合物通过常规的甲酯化反应制得的化合物相同。

此外，以上制得的化合物通过常规碱水解可以生成与制备2的化合物相同的产物。